

Alteração na capacidade de comunicação verbal e não verbal nas Perturbações do Espectro do Autismo

Dissertação | Revisão Bibliográfica

Estudante

Ana Sofia Gonçalves Rijo

Estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Nº aluno: 200908137

Endereço eletrónico: anasofiarijo@gmail.com

Orientador

Dra. Teresa Temudo

Grau académico: Professor Auxiliar Convidado de Pediatria do MIM do ICBAS/HGSA-CHP

Título profissional: Assistente Graduada de Neuropediatria e Pediatria do HGSA-CHP

Afiliação

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar- Universidade do Porto

Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313 Porto, Portugal

Desde o meu primeiro contacto com a Pediatria, no quinto ano deste curso que agora termino, que esta foi uma das áreas que mais interesse despertou em mim. Isto foi sobretudo devido à Professora Teresa Temudo e ao modo como focava as suas aulas nos aspetos práticos da disciplina, como se mostrava disponível para os seus alunos e como conseguia tornar a Pediatria algo cativante e em que efetivamente, tinha gosto em estudar e saber mais. Daí surgiu o interesse em escrever a minha tese nesta área.

O tema sugerido pela Dra. Teresa Temudo e pela Dra. Cláudia Melo, minha coorientadora, nomeadamente as intervenções no campo da linguagem nas crianças com autismo e o modo como estas possibilitam uma melhor qualidade de vida, tanto das crianças como das suas famílias pareceu-me uma escolha interessante e atual.

Aproveito para agradecer à Professora Teresa Temudo à sua constante disponibilidade e motivação desde o início deste trabalho e à Dra. Cláudia Melo, pela orientação e ajuda fundamental na pesquisa da bibliografia necessária

É com nostalgia que termino este percurso de seis anos, e com entusiasmo que aguardo o meu futuro na Medicina.

Índice

Lista de abreviaturas	4
Índice de Tabelas	4
Resumo	5
Abstract	6
Métodos.....	7
Introdução teórica	8
Critérios diagnósticos segundo o DSM-V.....	8
Epidemiologia	10
Clínica	10
Impacto dos fatores externos no atraso da linguagem	12
Défices da linguagem no autismo	12
Prognóstico da linguagem nos doentes com autismo	14
Fatores preditivos da linguagem	15
Cognição e Severidade do Autismo	15
Atenção conjunta (“Join Attention”)	16
Bases neurológicas do défice da linguagem no autismo.....	17
Tratamento dos défices da linguagem.....	21
Discussão	24
Referências Bibliográficas	28

Lista de abreviaturas

ABA – Applied Behavior Analyses

DTI- Diffusion MRI

DTT- Discrete Trial Training

EIBI- Early Intensive Behavioral Intervention

ESDM-Early Started Denver Mode

FA-Fascículo Arqueado

CF-Conectividade Funcional

IJA- Initiating Joint Attention

MRI- Magnetic resonance imaging

PDD-NOS- Pervasive developmental disorder not otherwise specified

PEA- Perturbações do Espectro de Autismo

PECS-Picture Exchange Communication System

POP- Pars Opercularis

PROMP- Prompts for Restructuring Oral Muscular Phonetic Targets

PRT-Pivotal Response Treatment

PTR-Pars Triangularis

RJA- Responding to Joint Attention

RPMT- Prelinguistic Milieu Teaching for the children RPMT

TD- Typically Developing Children

Índice de Tabelas

Tabela 1- Avaliação da linguagem em crianças com autismo

Tabela 2- Análise morfológica e funcional por estudos de neuroimagem

Resumo

Existe uma grande variedade nas capacidades linguísticas das crianças com autismo, em que algumas desenvolvem linguagem apropriada à idade, enquanto outras adquirem linguagem apenas elementar ou têm uma completa ausência de linguagem. Embora muitas crianças com perturbações do espectro do autismo, tenham sobretudo problemas com a pragmática, a linguagem estrutural (semântica, sintaxe, morfologia e fonologia) encontra-se também alterada. A cognição não verbal, a severidade do autismo e a atenção conjunta, têm sido estudadas como fatores preditivos da linguagem em muitos estudos desta revisão.

Com o desenvolvimento das técnicas de MRI, surgiu uma nova noção no autismo: há diferenças estruturais e funcionais no cérebro dos autistas comparado com os controlos, explicando assim a deficiente integração e sincronização das regiões cerebrais nestes doentes. Paradoxalmente parece ser universal que no autismo, por um lado, há disrupção das conexões a longa distância e por outro aumento das conexões a curta distância evidenciada pelo aumento da matéria cinzenta, bem como pela disrupção da matéria branca, nomeadamente do feixe arqueado.

Dado que o défice da linguagem provoca grande incapacidade nas crianças com autismo e que a aquisição desta é tão importante para o prognóstico da doença, as estratégias de intervenção no autismo têm-se focado em melhorar a linguagem nestas crianças.

As terapias usadas para tratar o défice da linguagem são poucas, sendo universalmente aceite que as terapias mais eficazes para o défice da linguagem são as terapias baseadas no modelo comportamental. O envolvimento dos pais na terapia é considerado um elemento essencial para o sucesso dos programas de intervenção

Palavras chave: Perturbações do Espectro do autismo, epidemiologia, défices da linguagem, factores preditivos da linguagem, fMRI, MRI, tratamento, prognóstico

Abstract

There is a wide variability in the language skills of autistic children, with some developing age-appropriate language, while others remaining minimally verbal after age 5. Although most children with autism spectrum disorders (ASD) have some problem with pragmatics (which relates to social interactions), their structural language (semantics, syntax, morphology and phonology) varies extensively. Non-verbal cognition, severity of autism and joint attention have been investigated as predictors of language in many publications examined in this review.

With the development of MRI techniques, a new concept came in autism: structural and functional changes in the brains of autistic children can be found when compared to controls. These changes could explain the poor integration and synchronization between brain regions in these patients. In fact, a paradox seems to be universal in autism: on one hand, disruption of connections over long distances and on the other hand, increasing connections over long distances, as evidenced by an increase in grey matter as well as a disruption of white matter, including the arcuate fasciculus. Moreover, studies have demonstrated that the functional connectivity of anterior and posterior cingulate gyrus with other areas of the brain appears to relate to the presence of repetitive behaviours, and restrictive characteristic of this disease.

Since language deficits cause great disability in children with autism and language acquisition is so important to the outcome of the disease, intervention strategies in autism have focused on improving language in these children.

Unfortunately, only a few therapies are available to treat language impairment. It is universally accepted that the most effective among these are the behavioural therapies. Parental involvement in therapy is considered an element of the utmost importance for the success of these intervention programs.

Key words: Autism Spectrum Disorders, epidemiology, language deficits, predictors of language, fMRI, MRI, treatment, follow up

Objetivo

Com esta dissertação proponho-me fazer uma revisão exaustiva da bibliografia indexada publicada, com o intuito de obter resultados significativos que permitam estabelecer uma conclusão uniformizada, pertinente e clarificadora sobre quais as variáveis implicadas nos défices da linguagem nos autistas, a evolução com a idade bem e os tratamentos mais eficazes.

Métodos

Foi realizada uma pesquisa na internet da literatura em inglês publicada entre Janeiro de 1990 e Março de 2015 usando o motor de pesquisa PubMed. O termo usado para a pesquisa foi “Language Impairment in Autism”.

Avaliei o título e o resumo dos estudos mostrados na pesquisa inicial quanto à sua potencial elegibilidade de seleção. Artigos adicionais correspondendo a outras investigações relevantes foram selecionados das referências destas publicações e incluídos na presente revisão.

Estudos animais, “case-report” ou artigos não escritos em inglês foram excluídos desta revisão. Um pequeno número de amostra não foi usado como critério de exclusão, nem as restrições no QI dos participantes.

Os critérios de definição do autismo foram retirados da 5ª edição *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* da Associação Psiquiátrica Americana.

Uma vez que as entidades que faziam parte da definição de doenças do espectro no autismo, no DSM IV nomeadamente Autismo, Síndrome de Asperger e PDD-NOS, são agrupados no DSM-V como Perturbações do Espectro do Autismo (PEA), quando fiz a análise dos artigos não fiz a distinção entre os diferentes grupos.

Introdução teórica

A avaliação para diagnóstico de perturbação do espectro autista deverá ser feita por uma equipa multidisciplinar com experiência no diagnóstico e baseia-se nos critérios *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* da Associação Psiquiátrica Americana (edição V) (1).

CrITÉRIOS diagnÓsticos segundo o DSM-V

A. Défices persistentes na comunicação e interação social, em múltiplos contextos associados às seguintes manifestações:

1. Défices na reciprocidade sócio-emocional, como por exemplo, falhas no discurso fluente, reduzida partilha de interesses e de emoções ou ausência de interação social.

2. Défice acentuado nos comportamentos comunicativos não verbais tais como contacto visual, expressão facial, postura corporal e gestos reguladores da interação social, ou mesmo completa ausência de expressões faciais e comunicação não verbal.

3. Défices no desenvolvimento, manutenção e compreensão de relações, que podem ir desde uma inadequação do comportamento a diferentes contextos sociais, a dificuldades em partilhar jogos imaginários e a fazer amigos.

B. Padrões estereotipados e repetitivos, de interesses e de atividades, manifestados por 2 dos seguintes, ou pela história:

1. Uso de movimentos, objetos ou discurso estereotipados (estereotipias motoras simples, frases idiossincráticas e ecolália);
2. Adesão, aparentemente inflexível, a rotinas ou rituais específicos, não funcionais;
3. Interesses fixos e restritos que se tornam anormais tanto na intensidade como no foco de atenção;
4. Hipo/hiperatividade, para estímulos sensoriais ou interesses não frequentes em aspetos sensitivos do ambiente (aparência indiferente para a dor/temperatura, fascínio por luzes ou movimento)

- C.** Os sintomas devem estar presentes no período precoce de desenvolvimento, apesar de poderem não se manifestar por um tempo, ou poderem encontrar-se mascarados.
- D.** Os sintomas causam atraso significativo social, ocupacional ou em outras áreas importantes do funcionamento.
- E.** Estes distúrbios não são devidos a um défice intelectual ou global embora o autismo e o défice intelectual normalmente ocorram simultaneamente.

No DSM-V, todos os subdiagnósticos de autismo que faziam parte do DSM-IV (Síndrome de Asperger, transtorno desintegrativo e transtorno global do desenvolvimento sem outra especificação (PDD-NOS)), passam a ser inseridos num único grupo denominado perturbação do espectro autista (PEA).

As razões para o uso do termo genérico "Transtorno do Espectro do Autismo" são: 1) a antiga designação não é suficientemente precisa; assim médicos diferentes podem atribuir diversos diagnósticos à mesma pessoa, ou o mesmo médico pode mudar de diagnóstico de ano para ano; 2) o autismo é definido por um conjunto comum de comportamentos e deve ser caracterizado por um único nome de acordo com a gravidade(2).

Outra mudança do DSM-V é a exclusão dos défices da comunicação como critério diagnóstico. Assim, se os indivíduos com défices da comunicação não reunirem critérios suficientes para estabelecer o diagnóstico de autismo, devem ser avaliados para défice na comunicação social(pragmática).

Epidemiologia

Os estudos epidemiológicos e as prevalências encontradas na literatura têm mostrado um aumento da prevalência do autismo desde a década de 90 (3). Os valores rondam os 2-6 casos/10000 indivíduos(1,4–7). Em 2013, a frequência das perturbações do espectro do autismo aproximava-se de 1% da população(1,5).

Este aumento pode ser explicado pela mudança de critérios de diagnóstico ao longo do tempo, tornando as comparações difíceis e podendo levar a resultados enviesados. Para além disso, as crianças são diagnosticadas cada vez mais precocemente podendo haver um aumento artificial da prevalência(5). As infecções maternas, fatores genéticos, vacinas, e poluição são fatores que podem contribuir para discrepâncias vistas em algumas etnias, mas os estudos são ainda escassos.(6,8)

É consensual que o sexo masculino é mais afetado que o feminino, sendo no entanto este último acompanhado mais frequentemente de défice intelectual.(1,7)

Clínica

Nos indivíduos com autismo, a comunicação e a interação social encontram-se claramente afetadas. Os défices na comunicação verbal e não verbal podem variar de acordo com a idade cronológica, nível intelectual, e capacidades linguísticas, podendo ser influenciados por outros fatores como tratamento e acompanhamento prévios. (9)

A linguagem encontra-se muitas vezes reduzida ou ausente, sendo nestes casos quase sempre acompanhada de atraso mental. Outros défices, como por exemplo défices motores ou sensorio-percetivos, são comuns e possivelmente universais.(1,10).

Verificam-se muitas vezes estereotipias tanto a nível motor como a nível do discurso (ecolália, repetição das mesmas frases ou palavras), embora apenas os movimentos estereotipados entrem nos critérios aceites para autismo. Os défices motores variam desde movimentos repetitivos, atraso no desenvolvimento motor nos dois primeiros anos de vida(11), anormalidades da marcha, que se podem traduzir pelo “caminhar em bicos de pés”, incoordenação motora, alterações posturais na

cabeça e no tronco, flexão plantar reduzida e aumento da flexão dorsal.(1,11,12), ou dispraxia.(11,12)

As crianças com autismo têm dificuldade em iniciar e manter as relações sociais, mostrando muitas vezes desinteresse ou comportamentos de agressividade, preferindo realizar atividades solitárias ou interagir com pessoas que não sejam da sua faixa etária. Estas dificuldades culminam muitas vezes em ansiedade, depressão, e mesmo em autoagressão.

As características comportamentais do espectro do autismo podem-se tornar evidentes pela primeira vez no início da infância. Os sintomas geralmente são reconhecidos durante o segundo ano de vida (12-24 meses de idade), podendo haver ligeiras variações consoante a gravidade maior ou menor dos sintomas. Durante o segundo ano, os comportamentos estranhos e repetitivos e ausência de interação típica torna-se mais aparente.

Na idade adulta têm dificuldade em ajustar-se a diferentes contextos. As rotinas diárias são muito rígidas e estreitas e a mudança é um factor de ansiedade. Poucos são aqueles que conseguem trabalhar e viver independentemente, e os que o conseguem são mais susceptíveis a stress social, a ansiedade e depressão. Muitas vezes desenvolvem estratégias de “coping” e mascaram as suas dificuldades. Apesar disto, o autismo tem tendência a melhorar com a idade, verificando-se apenas uma percentagem pequena que piora durante a adolescência.

O autismo associa-se muitas vezes a outras comorbilidades como epilepsia, com uma frequência de 30%, embora outros estudos mostrem percentagens mais pequenas.(11) Os distúrbios do sono ocorrem em cerca de 50-86 % das crianças(13), sendo mais comum que em outras patologias com atraso de desenvolvimento. A gravidade do autismo associa-se a maiores taxas, de comportamentos repetitivos e menor interação social.(14,15)

Impacto dos fatores externos no atraso da linguagem

Os fatores externos, nomeadamente o estado socioeconómico familiar, a educação materna e o impacto das intervenções ou tratamentos precoces influenciam o desenvolvimento da linguagem das crianças. (16)

O impacto socioeconómico e da educação familiar como um factor preditivo do prognóstico da linguagem nas crianças foi comprovado por Anderson *et al*, (17), Warlaumont *et al*.(18) e mais recentemente por Ellis Weismer *et al*.(16) Por outro lado, o nível socioeconómico não mostrou impacto no estudo realizado por Stone e Yoder.(9)

Défices da linguagem no autismo

Os distúrbios na linguagem estão entre as características clinicamente mais importantes para o prognóstico do autismo.

A linguagem (recetiva e expressiva) apresenta uma relação linear com a comunicação. (19) Os atrasos na linguagem recetiva, quando presentes numa criança devem funcionar como um alerta para o diagnóstico de autismo. No autismo, a compreensão (linguagem recetiva) está mais afetada que a expressão (linguagem expressiva).(19)

A linguagem expressiva é na maior parte das vezes estereotipada, com uso das mesmas frases gramaticais ou com recurso à ecolália (a imitação imediata ou atrasada da linguagem, que ouvem de outras pessoas ou dos meios sociais), muitas vezes sem ser compreendida pela própria criança. Apesar da ecolália não facilitar o desenvolvimento gramatical ela tem, pelo menos em parte, uma função comunicativa.(20). No entanto Carr, Schreibman e Lovaas (21) admitiram que os autistas quando falam, não usam a linguagem para comunicarem com os outros, especialmente quando está presente a ecolália. Prizant e Duchan em 1981(22) e

Shapiro em 1977(23), opuseram-se a esta ideia, referindo que não obstante as maiores dificuldades de comunicação destas crianças, elas efetivamente usam a fala para comunicar.(24). Para além disto, as crianças com autismo são capazes de inventar novas palavras (neologismos), que raramente são vistos nas crianças com desenvolvimento típico.(20)

A pragmática, é uma das funções mais alteradas no autismo (25) e refere-se ao uso da linguagem como uma ferramenta para a comunicação, principalmente no contexto de interação social. Engloba a função linguística (nomeadamente a adequação do discurso e da fala de acordo com o alvo e a capacidade de formar um discurso coerente e sem significado ambíguo), bem como as funções não linguísticas (contacto visual, a linguagem corporal e expressões faciais) (20). Verifica-se que, ao contrário das crianças com desenvolvimento normal, as crianças autistas não detetam eventuais falhas que possam surgir durante o discurso, sendo incapazes de as clarificar (20).

Embora a maioria das crianças tenham dificuldades na linguagem pragmática, a nível da linguagem estrutural (isto é, semântica, sintaxe, morfologia e fonologia) expressam também défices consideráveis. Jordam em 1993 propôs que características como fonologia e sintaxe estejam inalteradas nas crianças com autismo.(20) Contudo isto foi desaprovado por inúmeros outros autores.

A prosódia, ramo da fonologia, refere-se às qualidades do discurso como som, entoação e frequência e permite funções comunicativas importantes nos níveis gramaticais, pragmático e afetivo. A prosódia é usada para distinguir atos de fala, tais como perguntas, declarações, e imperativos e a nível afectivo, para transmitir informações sobre estado de sentimento do orador (10,20,24).

Vários estudos confirmam que a prosódia é uma função afetada no autismo, não obstante a escassez de trabalhos sobre este tema e a necessidade de mais pesquisa para compreender a origem das dificuldades na produção da prosódia neste distúrbio(20,26,27) Em 2014, Nakai *et al*(28), confirmaram que as crianças com autismo usam um tom monofásico.

A sintaxe refere-se à combinação das palavras em frases e é o domínio da linguagem mais complexo. Os estudos neste campo são conflituosos;alguns defende

um déficit claro nas crianças com autismo, enquanto outros não encontram diferenças em relação às crianças com desenvolvimento normal. (20)

A nível semântico verifica-se uma dificuldade em perceber e usar a linguagem não literal ou alusiva, como metáforas, ironias e humor, ainda que o vocabulário e a gramática usados sejam de dificuldade normal(1).

Prognóstico da linguagem nos doentes com autismo

Outro aspeto importante é a correlação existente entre idade em que é adquirida a linguagem e a evolução funcional da mesma. Assim, a aquisição desta pelos 5-6 anos de idade tem sido associada a melhores capacidades educacionais e funcionais na idade adulta. (29)

Ao longo dos anos, foi observado que o discurso nas crianças com autismo dá-se mais tarde que nas crianças com desenvolvimento típico e que a linguagem sofre maiores variações na idade pré escolar, mantendo-se relativamente estável depois dos 6 anos de idade.(30,31)

Anderson *et al*(17), num estudo com 206 crianças, comprovaram que 52% das crianças com autismo não têm um discurso coerente até aos 9 anos.

Thurm *et al*(32) num estudo com 70 crianças, mostraram que o desenvolvimento da linguagem pode dar-se em torno dos 5,5 anos, sendo no entanto sempre inferior às crianças com desenvolvimento normal.

Vários outros estudos (Tabela 1) apresentaram resultados semelhantes.

Tabela 1: Avaliação da linguagem em crianças com autismo

Autor	Amostra	Idade		Resultados
		Inicial	Follow up	
Ellis Weismer <i>et al.</i> (16)	129	2,5	5,5	24% com linguagem mínima
Howlin <i>et al.</i> (33)	68	7,24	29,0	5,0% com fluência e compreensão normal 66,7% com linguagem pobre 8,8% com bom prognóstico
Howlin, Moss <i>et al.</i> (34)	60	6,9	26,6	57% com discurso funcional na infância 80% na idade adulta.
Mc Govern , Sigman (35)	48	3,9	19,0	49% com linguagem equivalente a 30 meses 36% correspondente a 48 meses.
Liptak <i>et al.</i> (36)	725	15,4	19,2	12% sem problemas na comunicação
Whitehouse, Line <i>et al.</i> (37)	11	10,2	21,9	45% com défices da linguagem notórios
Ballaban-Gill <i>et al.</i> (38)	99	6,8	18,1	35% com fluência normal 29% com compreensão normal.

Os défices da linguagem no autismo, embora muito menos estudados, podem envolver dificuldade para a leitura. De acordo com uma revisão sistemática , 41-75 % das crianças com atrasos na linguagem expressiva têm problemas na leitura aos 8 anos. (39)

Fatores preditivos da linguagem

Cognição e Severidade do Autismo

A cognição é um factor fortemente preditivo da linguagem nas crianças com ASD em inúmeros estudos (16,17,30,40). De facto Ellis Weismer *et al.*(16) mostraram que a cognição não verbal sozinha era responsável por 85,7% dos casos de linguagem escassa. O mesmo foi comprovado por Gillespie-Lynch *et al.*(29) e por Kjellmer *et al.*(41) em que a cognição (verbal e não verbal) explica 46-71% dos atrasos da linguagem.

Contrariamente, Charman *et al*(42) não verificou diferenças no prognóstico da linguagem aos 42 meses, quando associada a maior ou menor cognição aos 20 meses.

A cognição parece ser ainda um factor de classificação que distingue as crianças que permanecem “minimally verbal ” daquelas que têm irão desenvolver uma linguagem mais complexa(16). As crianças consideradas não verbais usam menos de 5 palavras, as que são consideradas “minimally verbal” usam menos de 10 palavras.(43) Apesar das intervenções cerca de 25% das crianças permanece sem linguagem ou com linguagem mínima.(43)

O papel da severidade do autismo não está bem estabelecido: Charman *et al*(31), verificaram que a maior severidade do autismo aos 3 anos, estava associada com uma linguagem mais pobre aos 7 anos. Weismer encontrou resultados semelhantes : a severidade dos sintomas prediz o nível inicial de produção da linguagem e é inversamente proporcional à linguagem recetiva e compreensiva durante o período pré-escolar.(16). Thurm *et al*(40), pelo contrário, não verificou relação entre a severidade do autismo e o prognóstico da linguagem quando a cognição foi adicionada como variável em estudo.

Atenção conjunta (“Join Attention”)

A atenção conjunta (“joint attention”) isto é, a compreensão da intencionalidade dos outros através da fala e dos gestos, tem sido alvo de inúmeros estudos ao longo do tempo. Começa a emergir aos 3 meses de idade e desenvolve-se gradualmente até aos 18 meses nas crianças com desenvolvimento normal(44). Na maior parte das crianças com autismo mostra-se bastante diminuída e parece relacionar-se com o prognóstico destas crianças.(16,19,45).

As crianças, normalmente, respondem à atenção conjunta (RJA) dos 6 aos 12 meses e iniciam a atenção conjunta (IJA) entre os 12 e 24 meses. No autismo verifica-se atraso ou falha no RJA e IJA, o que pode conduzir a muitos dos sintomas observados (46). Pickard e Ingersoll(42) tiveram dificuldade em mostrar qual dos componentes RJA ou IJA está mais afetado nas crianças com autismo. Outros estudos mostram contudo que o IJA está mais afetado e que não melhora com a idade, enquanto que o RJA pode-se mostrar afetado apenas durante as fases precoces do

desenvolvimento (41,43).

A presença de atenção conjunta entre os 12-18 meses mostrou-se associada a uma melhor resposta social aos 3 anos nas crianças com autismo(47). A alternância do olhar fixo (“gaze”) aos 2 anos esteve associada com os sintomas sociais aos 4 anos nas crianças com autismo.(48)

Baron-Cohen *et al* demonstraram que 79% das crianças com inteligência normal eram capazes de associar corretamente uma nova palavra a um objecto novo e que apenas 29 % das crianças autistas o fez. Estas diferenças estão associadas ao facto das crianças autistas serem relativamente “cegas” para o olhar alvo do orador.

Charman *et al*, 2003 mostraram que a atenção conjunta e a imitação aos 20 meses são fatores preditivos da linguagem aos 42 meses, e que as duas primeiras podem ser importantes alvos de intervenção.(42)

Resultados contraditórios foram obtidos por Ellis Weismer *et al* em que a atenção conjunta não prediz o desenvolvimento da linguagem(16) Rutherford (49) avaliou 20 crianças com autismo e 20 controlos e curiosamente verificou que as crianças com autismo tinham maior atenção para o estímulo que os respectivos controlos

As capacidades verbais e cognitivas também podem influenciar a atenção conjunta particularmente a RJA. Uma diminuição no RJA não se observa entre crianças com autismo que têm uma idade não verbal mental acima de 19 meses, uma idade verbal mental acima de 47 meses ou um QI não verbal nos limites normais.(50–52)

Bases neurológicas do défice da linguagem no autismo

As bases neuroanatômicas do autismo ainda não estão esclarecidas, mas numerosos estudos mostram que anormalidades no volume cerebral podem ser características do autismo. Cerca de 20% dos doentes com autismo têm macrocefalia, parecendo ser esta a característica física mais consistentemente presente nas crianças com autismo(53). No entanto, não está presente ao nascimento.(53–55), mas verifica-

se em 2 fases: uma entre o 1º e o 2º mês e outra entre os 6-14 meses(55) . Dos 2-4 anos, o crescimento desacelera, no entanto o volume absoluto cerebral é maior do que nas crianças com desenvolvimento normal(56).

O aumento do volume dá-se na matéria cinzenta cerebral (12%) na matéria branca cerebral (18%) e na matéria branca cerebelar (39%). (55,57)

O crescimento excessivo do cérebro parece explicar a deficiente linguagem nestes indivíduos, devido às anormalidades nas vias anatómicas entre as áreas corticais potencialmente implicadas no processamento integrado da linguagem.(57,58)

De facto, nos últimos anos tem vindo a surgir a ideia de disrupção das vias de longa distância, principalmente do fascículo arqueado (FA), o principal feixe envolvido no processamento da linguagem humana. Este feixe coneta a área de Broca, no lobo frontal (a região envolvida na produção do discurso) com a área de Wernicke, relacionada com a compreensão. Vários dos estudos aqui descritos usam o DTI, que é uma técnica avançada de MRI, especialmente adequada para reconstruir os feixes de matéria branca in vivo, através da tactografia. Usando a tactografia, os parâmetros como anisotropia fraccionada, medida indireta da mielinização ou da densidade axonal dentro da matéria branca, nomeadamente do fascículo arqueado, podem ser medidos e vários estudos mostram que está diminuída, suportando a evidência da diminuição da integridade da matéria branca, e parecem persistir na idade adulta.(59)

Outros estudos de neuroimagem mostram que o giro frontal inferior, mais conhecido por Área de Broca (área 44 e 45) e o Giro Temporal Superior e Temporal Medial, área 21,22 (que constituem a Área de Wernicke), produzem um papel central no que diz respeito às anormalidades relacionadas com a compreensão no autismo. A área de Broca (constituída pelo Pars Triangulares e Pars Opercularis), está envolvida no processamento da sintaxe, semântica e na função da memorização. O seu componente Pars triangulares (área 45), contribui para a integração dos principais componentes de uma frase. A área de Wernicke está fortemente relacionada com o processamento léxico.

Desde há muito, se tem a noção que a função da linguagem no cérebro humano é lateralizada, nomeadamente desde Broca em 1861 e Wernicke em 1874 e documentada por inúmeros investigadores(60) , mostrando que em adultos normais há lateralização à esquerda na maior parte dos casos. A lateralização funcional está mais

bem descrita, embora exista também lateralização estrutural. Quando é avaliada a compreensão da linguagem, observa-se uma lateralização anormal no córtex frontal e temporal nas crianças com PEA na maior parte dos estudos, incluindo aumento da resposta do hemisfério direito e diminuição do hemisfério esquerdo, o que explica as reduzidas capacidades para atividades que envolvam a compreensão de aspectos figurativos da linguagem (humor, metáfora), bem como o processamento da prosódia e da emoção.

Por fim, outro parâmetro que é um forte alvo de estudo nas crianças com autismo é a conectividade funcional (FC). Esta refere-se ao modo como uma atividade numa área se correlaciona com atividade em outra área ou à sincronização da ativação de duas áreas do cérebro durante a realização de uma determinada tarefa e tem sido proposto como um índice da adaptabilidade das redes corticais ou habilidade para modificar a sincronização não obstante a mudança de tarefas. Em indivíduos com desenvolvimento normal, tarefas mais exigentes, produzem maiores níveis de conectividade funcional(59).

Tem sido proposto que em doentes com autismo por um lado há aumento da conectividade local e por outro lado conectividade diminuída entre áreas cerebrais distintas (normalmente entre o lobo frontal e outras áreas do cérebro).

Assim é imprescindível a compreensão dos mecanismos cerebrais que conduzem às deficiências clínica e que permitem o desenvolvimento de intervenções para melhorar a função e prognóstico de indivíduos afetados, bem como a identificação de genes e de outros fatores de risco envolvidos.

Um resumo dos estudos de neuroimagem analisados encontra-se em baixo(tabela 2)

Tabela 2: análise morfológica e funcional cerebral por estudos de neuroimagem

Autor	Amostra		Idade		Métodos	Achados nos indivíduos com PEA comparativamente aos TD
	PEA	TD	PEA	TD		
Just <i>et al</i> (58)	17	17	ND	ND	fMRI	↓ da CF ↑ ativação do giro temporal esquerdo ↑ ativação da zona occipitotemporal e occipitoparietal ↑ taxa de erro
Joseph <i>et al</i> (61)	20	20	5,5	8,5	MRI DTI	↑ da lateralização direita do POP. ↓ lateralização esquerda do FA Sem diferenças no volume da matéria cinzenta
Mason <i>et al</i> (62)	18	18	26,5	27,4	fMRI	↑ hemisfério direito ↓ CF entre a área frontal esquerda e temporal direita
Herbert <i>et al</i> (57)	16	15	5,7	11,3	fMRI	↓ lateralização esquerda do PTI ↑ da lateralização direita do POP
De Fossé <i>et al</i> (63)	25	11	6,2	13,4	fMRI	↑ aumento do volume cerebral em 28% ↑ Lateralização direita do POP E PTI
Kana <i>et al</i> (64)	12	13	22,5	20,3	fMRI	↓ da CF entre a região frontal e parietal
Kleinhans <i>et al</i> (65)	14	14	24,1	24,0	fMRI	↑ hemisfério direito ↑ ativação do lobo frontal direito e inferior temporal direito para a “letter fluency”
Fletcher <i>et al</i> (66)	10	10	14,3	13,4	DTI	Sem diferenças do volume do FA
Williams <i>et al</i> (59)	28	26	ND	ND	fMRI	↑ da CF durante o processamento da ironia. Ativação do lobo temporal medial esquerdo
Christine Ecker <i>et al</i> (56)	89	89	26,0	28,0	fMRI	↑ do volume da matéria cinzenta no lobo temporal anterior. ↑ do volume no córtex pré-frontal dorsolateral, dorsal pré-central e giro pós-central

CF-conectividade funcional; ND-não disponível

Tratamento dos défices da linguagem

Dado que o défice da linguagem provoca grande incapacidade nas crianças com autismo e que a aquisição desta é tão importante para o prognóstico da doença, as estratégias de intervenção no autismo têm-se focado em melhorar a linguagem nestas crianças.

As terapias usadas para tratar o défice da linguagem são poucas, sendo universalmente aceite que as terapias mais eficazes para o défice da linguagem são as terapias baseadas no modelo comportamental. O envolvimento dos pais na terapia é considerado um elemento essencial para o sucesso dos programas de intervenção(67).

Estudos (67,43,68) mostram mesmo a perda dos ganhos comportamentais adquiridos e um aumento do stress familiar quando o suporte parental deixa de fazer parte dos programas de intervenção.

O desenvolvimento das terapias comportamentais deve-se largamente ao aparecimento da ABA(68) A ABA é uma das estratégias usadas para implementar a linguagem nas crianças com autismo, com base nos procedimentos descritos por Koegel *et al.*(69) Os programas intervencionais baseados na ABA são vistos como primeira linha de tratamento para as crianças com autismo.(70) Esta intervenção baseia-se na estimulação da linguagem das crianças através de materiais escolhidos pelos clínicos adequados à faixa etária da criança. A inexistência de progressos observados nestas terapias deve levar à mudança de terapêutica ou intensidade.

Outras abordagens com base na ABA têm sido cada vez mais implementadas. Loovas(71) desenvolveu uma nova estratégia; EIBI para crianças de menos de 5 anos, ou o seu correspondente DTT para as crianças têm mais que 5 anos(71,72). Consiste num tratamento intensivo (20-40 horas por semana) em que é dada ênfase às capacidades de comunicação e sociais bem como às capacidades académicas.(70) Cohen(73) e Howard(74) avaliaram o DTT e mostraram que apesar de 50% das crianças terem mostrado melhoras nos índices da comunicação, outras não mostraram qualquer melhora depois do tratamento.

Apesar do DTT ser uma importante estratégia nas crianças com autismo, tem sido alvo de muitas críticas. O uso de protocolos rígidos e inflexíveis pode limitar o uso espontâneo das capacidades da criança bem como a capacidade de generalização

para situações do dia-a-dia e parece haver maiores taxas de distração e de comportamentos perturbadores das crianças do que quando é usada a motivação.(43,75)

Como resposta a estas limitações têm surgido abordagens mais “naturais”, em que situações espontâneas são usadas como oportunidade para ensinar. Estas intervenções incluem “Incidental Teaching”, “Natural Language”, “Pivotal Response Treatment “ e “Milleus Teaching”.

McGee *et al* (70) usou a intervenção “incidental teaching” num grupo de 34 crianças e os resultados foram animadores: todas adquiriram algum tipo de discurso; 30 das 34 produziram um discurso funcional e conseguiram produzir mais de 10 palavras. A maioria das crianças (79%) foi incluída em jardins de infância com melhoras a nível social (participação em atividades extracurriculares) e da linguagem.

Mohammdzaheri *et al*(75) em 2014 verificou uma melhor capacidade de comunicação pré-verbal (nomeadamente a atenção conjunta e o contacto visual) e aumento do discurso espontâneo nesta crianças bem como uma diminuição dos comportamentos perturbadores nas crianças em que foi usado o PRT.

Outros modelos que têm surgido são os modelos baseados no “desenvolvimento” que, ao contrário dos modelos baseados no ABA (em que os objectivos de tratamento são traçados de acordo com os défices da criança ou com o excesso de comportamentos indesejados), se focam na aprendizagem de acordo com o desenvolvimento, sendo assim semelhante ao desenvolvimento das crianças normais.

O programa mais usado e recente que defende este tipo de intervenção é o modelo de Denver, tendo sido estudada a sua eficácia por Dawson em 2010(79). Neste estudo, a versão do modelo de Denver para crianças “Early Started Denver Model” (ESDM) foi comparada com uma terapia standart baseada no ABA. Das 48 crianças estudadas com idade entre os 18 e os 30 meses, os resultados obtidos foram os seguintes no follow-up 2 anos depois : 23,8 % das crianças do grupo standart tiveram um aumento dos sintomas relacionados com autismo comparados com apenas 8,3% de aumento no grupo tratado por ESDM. A diminuição dos sintomas de autismo verificou-se em 29,2% no grupo ESDM comparando com apenas 4.8% no grupo standart. A melhora na linguagem recetiva e expressiva também foram significativamente maiores no grupo em que foi usada o ESDM, verificando-se melhores índices na escala social(avaliada por VABS).

Apesar dos resultados favoráveis observados pelo ESDM, e que suportam os dados do modelo de Denver, é necessário que este seja replicado em mais estudos para poder ser considerado como terapia standart no autismo precoce.

No caso das crianças consideradas não verbais foi desenvolvido um sistema PECS(81) o qual permite a aprendizagem espontânea das crianças com autismo através do uso de símbolos ou imagens.

Preston e Carter(77) apresentam uma revisão de 27 artigos em que mostram o efeito do sistema PECS. Comprovou-se os efeitos positivos no aspecto sócio-comunicativo, nomeadamente a nível da atenção conjunta, contacto visual e iniciação da fala mas efeitos no discurso propriamente dito não são claros(70,77). Ao comparar a intervenção PECS com o “Milleus Teaching” (RPMT) verificou-se que o PECS aumenta a taxa de atos comunicativos que não sejam a imitação de atos ou palavras(78,79).

Os investigadores também compararam o PECS com a linguagem gestual, verificando-se que apesar da linguagem gestual ser uma alternativa para estas crianças não se mostrou tão efetiva como o PECS(80).

A disfunção oral motora (dispraxia) pode ser outra causa associada aos problemas da linguagem observados nas crianças com autismo(81). Nos últimos 20 anos foi criada uma nova abordagem terapêutica PROMP para crianças e adultos com problemas neuromotores a nível da fala (82). Os estudos que existem até a data mostram uma melhoria na linguagem bem como na interação social quando é usada esta intervenção.(68)

Até ao momento não existe terapia farmacológica para os défices na linguagem. No entanto, dado que 70% das crianças têm pelo menos uma doença psiquiátrica associada ou problemas de sono, antipsicóticos (risperidona e aripiprazol) e antidepressivos fazem parte do tratamento das comorbilidades.

Discussão

Um dos fatores mais consistentemente envolvido no prognóstico da linguagem é a cognição não verbal, comprovada em inúmeros estudos. Ellis Weimer *et al*(69) verificou uma correlação entre cognição não verbal e a linguagem adquirida. O mesmo foi comprovado por e por Gillespie-Lynch(29) e por Kjellmer *et al* (41) em que a cognição (verbal e não verbal) explica 46-71% dos atrasos da linguagem. Apenas um estudo contrariou estas evidências: Charman *et al*(42) em 2003 não verificou diferenças no prognóstico da linguagem aos 42 meses quando associada a maior ou menor cognição aos 20 meses. No entanto, esta discrepância pode dever-se ao facto da amostra usada ter sido pequena.

Quando foi estudada a severidade do autismo como um factor preditivo da linguagem, Charman *et al*(31), mostrou que a maior severidade do autismo aos 3 anos, estava associada com uma linguagem mais pobre aos 7 anos. A mesma interpretação pode ser dada ao estudo prévio feito pelo mesmo, em que os indivíduos com PDD-NOS, tinham melhor linguagem no follow do que os indivíduos com autismo.(42)

Thurm *et al* (40), ao contrário, não verificou relação entre a severidade do autismo e o prognóstico da linguagem quando a cognição foi adicionada como variável em estudo, suportando assim os dados anteriores que mostram a importância da cognição.

A falta de atenção conjunta “joint attention” foi envolvida em prognósticos piores no desenvolvimento da linguagem em crianças com autismo e mostrou-se ausente em estudos realizados por Baron-Cohen(83), Charman *et al* (84),Mundy *et al* (85).

Rutherford *et al* (49) mostrou que as crianças com autismo tinham menos problemas de atenção que os controlos; por outro lado Ellis Weismer *et al*(16) não verificou diferenças na atenção para o estímulo provocador entre as crianças com autismo e aquelas com desenvolvimento normal.

Thurm *et al* (32) ao avaliar o prognóstico da linguagem mostrou que a linguagem adquirida por volta dos 5-6 anos prediz as capacidades funcionais e educacionais mais tarde.

Ellis Weismer *et al* (16) mostrou que 50 das 66 crianças que eram consideradas “não verbais” desenvolveu algum tipo de linguagem. Assim, apesar da presença de capacidades linguísticas precoces se relacionarem com um prognóstico mais favorável, a sua ausência não implica necessariamente um prognóstico mais sombrio para estas crianças. Para Howlin *et al* (33) a relação entre as maiores capacidades linguísticas e o melhor outcome na idade adulta não foi tão claro: das 25% crianças que não apresentavam discurso na infância apenas 5% continuaram sem o apresentar na idade adulta.

No entanto, o prognóstico da linguagem comprovou-se sombrio em numerosos estudos. Whitehouse *et al*(37), verificou que 45% das crianças mantém-se com défices da linguagem notórios aos 21,9 anos. No estudo de Liptak *et al* (36) apenas 12 % dos 725 adultos não mostrou problemas no discurso aos 19 anos.

Ballaban *et al* (38) mostrou que apenas 35% dos adolescentes tinha fluência normal no discurso comparando com apenas 29% com compreensão normal. Howlin *et al*(33) encontrou valores muito semelhantes com 35% com fluência e compreensão normal e 29% com ambas quase normais.

Com os dados obtidos por neuroimagem foi verificado que há uma diminuição da conectividade funcional principalmente entre o lobo frontal inferior e outras áreas do cérebro como foi verificado por Just *et al*(58), Kana *et al* (64), e Mason *et al* (86). Just *et al* (58) mostrou menor ativação do giro frontal inferior esquerdo no grupo com autismo, e uma maior ativação do lobo temporal superior esquerdo neste grupo. Por outro lado a lateralização anormal nas crianças com autismo (com maior ativação direita), nomeadamente do Pars Triangulares e do Pars Opercularis, foi documentada por Herbert *et al* (57) e Fossé *et al* (63), e explica a reduzida capacidade para a compreensão de aspectos figurativos da linguagem (humor, metáfora, ironia), bem como o processamento da prosódia, e da ironia. Contrariamente Joseph *et al* (61), mostrou que a maior lateralização direita do Pars Opercularis se relacionava com maiores capacidades ao nível da linguagem. Estes resultados díspares podem ser explicados pelo facto de terem sido estudadas crianças com menor idade (4-7 anos) no

estudo de Joseph *et al*(61) e/ou pelo facto de este grupo ter sido estudado primariamente possibilitando a intervenções precoces no domínio da linguagem.

Williams *et al*(59) ao estudar a ironia nos indivíduos com autismo verificou que os indivíduos adultos (mas não as crianças) com autismo mostravam maior ativação da região temporal direita envolvida no processamento da ironia. Assim apesar dos indivíduos com autismo serem muitas vezes incapazes de perceber o sentido não literal, a maior ativação deste lobo apenas nos adultos parece refletir a maior capacidade de interpretar diferentes contextos baseada na experiência de vida

Em alguns estudos foi verificada a ativação de uma larga área no córtex estriado visual, que não foi visto em adultos normais, o que parece ser explicado pela diferente forma com que os indivíduos com autismo processam os estímulos léxico-semânticos. Parecem processá-los de um modo imaturo, continuando a basear-se nas imagens visuais e nos componentes perceptivos o que explica os resultados obtidos por Just *et al*(58).

O aumento do volume do córtex cerebral direito foi verificado em 28% das crianças com autismo comparando com apenas 7% das crianças com desenvolvimento normal no estudo por Herbert *et al* (57). O aumento do córtex direito foi documentado nos estudos de Kleinhans *et al*(65) e Mason *et al*(86) e Christine Ecker *et al*(56). Christine Ecker(56) mostrou um aumento do volume da matéria cinzenta no lobo temporal anterior bilateralmente e do volume no córtex pré-frontal dorsolateral, dorsal pré-central e giro pós- central direito. Por outro lado, mostrou diminuição da matéria cinzenta na região parietal e occipital, os quais possivelmente explicam o deficiente processamento do olhar fixo (“eye gaze”) e da expressão facial e consequentemente com os défices sócio-comunicativos. Joseph *et al* (61) novamente encontrou discrepâncias no seu estudo, não mostrando aumento da matéria cinzenta nos córtex relacionados com a linguagem

Quando estudado o tratamento verificamos que ao avaliar o eficácia das duas modalidades mais usadas no tratamento nomeadamente a “Applied Behaviour Analyse” ou os modelos baseados no ABA (DTT/ EIBI), e a intervenção mais “naturalística” (nomeadamente o “Incidental Teaching”, “Milleus Teaching” “PRT”, os dados foram mais favoráveis ao tratamento naturalístico em que 88% das crianças com autismo do estudo realizado por McGee *et al*(70) conseguiram produzir um

discurso funcional com mais de dez palavras, comparando com apenas 50% de melhoras na linguagem observada quando usada a DTT nos estudos realizados por Cohen *et al*(73) e Howard *et al* (74). Mohammadzheri *et al* (75) também mostraram eficácia das estratégias “naturalísticas”.

O modelo de Denver (ESDM) foi benéfico no estudo por Dawson(76) com 29.2% das crianças diminuição dos sintomas do autismo quando usada esta estratégia, comparando com uma diminuição de 4.8% quando usada a estratégia standart. No entanto é necessário replicar mais estudos para comprovar a eficácia destas técnicas.

É importante reter que a maior parte dos estudos usam apenas os indivíduos com diagnóstico de autismo proposto pela DSM-IV, podendo haver subestimação da verdadeira prevalência desta doença e sendo necessário realizar estudos com amostras maiores.

Quando avaliado o prognóstico dos indivíduos com autismo, verificamos que 50% permanecem com linguagem apenas elementar.

Dos fatores abordados nesta revisão, a cognição não verbal mostrou-se o mais consensual. A correlação entre severidade do autismo e défice da linguagem não se mostrou uniforme nos vários estudos.

Os estudos de imagem consistem principalmente de estudos MRI funcional(fMRI) que mostraram que as crianças com autismo (2-4 anos) têm maior volume cerebral que as crianças com desenvolvimento típico, embora este crescimento cesse por volta dos 6-8 anos.

As anormalidades na área de Broca e Wernicke tem sido associados com défices na comunicação social e na linguagem. Por outro lado os défices sócio-emocionais devem-se preferencialmente às regiões frontotemporais e à amígdala. O córtex orbitofrontal e o núcleo caudado medeiam os comportamentos repetitivos e estereotipados característicos do autismo.

O tratamento passa por terapia comportamental sendo o principal modelo o ABA embora as intervenções naturais e as intervenções baseadas no modelo do desenvolvimento tenham vindo cada vez mais a ser usadas.

Referências Bibliográficas

1. Alik s.Widge,M.D.,Ph.D. JA, M.D. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition.
2. http://www.autism.com/news_dsmV.
3. Chakrabarti S, Fombonne E. Pervasive developmental disorders in preschool children: confirmation of high prevalence. *Am J Psychiatry*. 2005 Jun;162(6):1133–41.
4. Merrick J, Kandel I, Morad M. Trends in autism. *Int J Adolesc Med Health*. 2004 Mar;16(1):75–8.
5. Lenoir P, Bodier C, Desombre H, Malvy J, Abert B, Ould Taleb M, et al. [Prevalence of pervasive developmental disorders. A review]. *L'Encéphale*. 2009 Feb;35(1):36–42.
6. Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I. The genetics of autism. *Pediatrics*. 2004 May;113(5):e472–86.
7. Nicholas JS, Charles JM, Carpenter LA, King LB, Jenner W, Spratt EG. Prevalence and characteristics of children with autism-spectrum disorders. *Ann Epidemiol*. 2008 Feb;18(2):130–6.
8. Wang HG, Jeffries JJ, Wang TF. Genetic and Developmental Perspective of Language Abnormality in Autism and Schizophrenia: One Disease Occurring at Different Ages in Humans? *The Neuroscientist* [Internet]. 2015 Feb 16 [cited 2015 Feb 26]; Available from: <http://nro.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/1073858415572078>
9. Stone WL, Yoder PJ. Predicting spoken language level in children with autism spectrum disorders. *Autism Int J Res Pract*. 2001 Dec;5(4):341–61.

10. Boucher J. Language development in autism. *Int Congr Ser.* 2003 Nov;1254:247–53.
11. Maski KP, Jeste SS, Spence SJ. Common neurological co-morbidities in autism spectrum disorders: *Curr Opin Pediatr.* 2011 Dec;23(6):609–15.
12. Calhoun M, Longworth M, Chester VL. Gait patterns in children with autism. *Clin Biomech Bristol Avon.* 2011 Feb;26(2):200–6.
13. Polimeni MA, Richdale AL, Francis AJP. A survey of sleep problems in autism, Asperger's disorder and typically developing children. *J Intellect Disabil Res JIDR.* 2005 Apr;49(Pt 4):260–8.
14. Malow BA, Marzec ML, McGrew SG, Wang L, Henderson LM, Stone WL. Characterizing sleep in children with autism spectrum disorders: a multidimensional approach. *Sleep.* 2006 Dec;29(12):1563–71.
15. Krakowiak P, Goodlin-Jones B, Hertz-Picciotto I, Croen LA, Hansen RL. Sleep problems in children with autism spectrum disorders, developmental delays, and typical development: a population-based study. *J Sleep Res.* 2008 Jun;17(2):197–206.
16. Ellis Weismer S, Kover ST. Preschool language variation, growth, and predictors in children on the autism spectrum. *J Child Psychol Psychiatry.* 2015 Mar;n/a – n/a.
17. Anderson DK, Lord C, Risi S, DiLavore PS, Shulman C, Thurm A, et al. Patterns of growth in verbal abilities among children with autism spectrum disorder. *J Consult Clin Psychol.* 2007 Aug;75(4):594–604.
18. Warlaumont AS, Richards JA, Gilkerson J, Oller DK. A Social Feedback Loop for Speech Development and Its Reduction in Autism. *Psychol Sci.* 2014 Jul 1;25(7):1314–24.
19. Maljaars J, Noens I, Jansen R, Scholte E, van Berckelaer-Onnes I. Intentional communication in nonverbal and verbal low-functioning children with autism. *J Commun Disord.* 2011 Nov;44(6):601–14.

20. Eigsti I-M, de Marchena AB, Schuh JM, Kelley E. Language acquisition in autism spectrum disorders: A developmental review. *Res Autism Spectr Disord*. 2011 Apr;5(2):681–91.
21. Carr EG, Schreibman L, Lovaas OI. Control of echolalic speech in psychotic children. *J Abnorm Child Psychol*. 1975;3(4):331–51.
22. Prizant BM, Duchan JF. The functions of immediate echolalia in autistic children. *J Speech Hear Disord*. 1981 Aug;46(3):241–9.
23. Shapiro T. The Quest for a Linguistic Model to Study the Speech of Autistic Children: Studies on Echoing. *J Am Acad Child Psychiatry*. 1977 Sep;16(4):608–19.
24. Helena Tager-Flusberg. Understanding the Language and Communicative Impairments in Autism.
25. Paul R, Orlovski SM, Marcinko HC, Volkmar F. Conversational Behaviors in Youth with High-functioning ASD and Asperger Syndrome. *J Autism Dev Disord*. 2009 Jan;39(1):115–25.
26. Shriberg LD, Paul R, McSweeney JL, Klin AM, Cohen DJ, Volkmar FR. Speech and prosody characteristics of adolescents and adults with high-functioning autism and Asperger syndrome. *J Speech Lang Hear Res JSLHR*. 2001 Oct;44(5):1097–115.
27. McCann J, Peppé S, Gibbon FE, O'Hare A, Rutherford M. Prosody and its relationship to language in school-aged children with high-functioning autism. *Int J Lang Commun Disord R Coll Speech Lang Ther*. 2007 Dec;42(6):682–702.
28. Nakai Y, Takashima R, Takiguchi T, Takada S. Speech intonation in children with autism spectrum disorder. *Brain Dev*. 2014 Jun;36(6):516–22.
29. Gillespie-Lynch K, Sepeta L, Wang Y, Marshall S, Gomez L, Sigman M, et al. Early Childhood Predictors of the Social Competence of Adults with Autism. *J Autism Dev Disord*. 2012 Feb;42(2):161–74.

30. Pickles A, Anderson DK, Lord C. Heterogeneity and plasticity in the development of language: a 17-year follow-up of children referred early for possible autism. *J Child Psychol Psychiatry*. 2014 Dec;55(12):1354–62.
31. Charman T, Taylor E, Drew A, Cockerill H, Brown J-A, Baird G. Outcome at 7 years of children diagnosed with autism at age 2: predictive validity of assessments conducted at 2 and 3 years of age and pattern of symptom change over time. *J Child Psychol Psychiatry*. 2005 May;46(5):500–13.
32. Thurm A, Lord C, Lee L-C, Newschaffer C. Predictors of language acquisition in preschool children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2007 Oct;37(9):1721–34.
33. Howlin P, Goode S, Hutton J, Rutter M. Adult outcome for children with autism. *J Child Psychol Psychiatry*. 2004 Feb;45(2):212–29.
34. Howlin P, Moss P, Savage S, Rutter M. Social outcomes in mid- to later adulthood among individuals diagnosed with autism and average nonverbal IQ as children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013 Jun;52(6):572–81.e1.
35. McGovern CW, Sigman M. Continuity and change from early childhood to adolescence in autism. *J Child Psychol Psychiatry*. 2005 Apr;46(4):401–8.
36. Liptak GS, Kennedy JA, Dosa NP. Social participation in a nationally representative sample of older youth and young adults with autism. *J Dev Behav Pediatr JDBP*. 2011 May;32(4):277–83.
37. Whitehouse AJO, Watt HJ, Line EA, Bishop DVM. Adult psychosocial outcomes of children with specific language impairment, pragmatic language impairment and autism. *Int J Lang Commun Disord*. 2009 Jan;44(4):511–28.
38. Ballaban-Gil K, Rapin I, Tuchman R, Shinnar S. Longitudinal examination of the behavioral, language, and social changes in a population of adolescents and young adults with autistic disorder. *Pediatr Neurol*. 1996 Oct;15(3):217–23.

39. Miniscalco C, Dahlgren Sandberg A. Basic reading skills in Swedish children with late developing language and with or without autism spectrum disorder or ADHD. *Res Dev Disabil.* 2010 Sep;31(5):1054–61.
40. Thurm A, Manwaring SS, Swineford L, Farmer C. Longitudinal study of symptom severity and language in minimally verbal children with autism. *J Child Psychol Psychiatry.* 2015 Jan;56(1):97–104.
41. Kjellmer L, Hedvall Å, Fernell E, Gillberg C, Norrelgen F. Language and communication skills in preschool children with autism spectrum disorders: Contribution of cognition, severity of autism symptoms, and adaptive functioning to the variability. *Res Dev Disabil.* 2012 Jan;33(1):172–80.
42. Charman T, Baron-Cohen S, Swettenham J, Baird G, Drew A, Cox A. Predicting language outcome in infants with autism and pervasive developmental disorder. *Int J Lang Commun Disord.* 2003 Jan;38(3):265–85.
43. Koegel LK, Singh AK, Koegel RL. Improving Motivation for Academics in Children with Autism. *J Autism Dev Disord.* 2010 Sep;40(9):1057–66.
44. Butterworth G, Jarrett N. What minds have in common is space: Spatial mechanisms serving joint visual attention in infancy. *Br J Dev Psychol.* 1991 Mar;9(1):55–72.
45. Yoder P, Stone WL, Walden T, Malesa E. Predicting social impairment and ASD diagnosis in younger siblings of children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord.* 2009 Oct;39(10):1381–91.
46. Mundy P, Sullivan L, Mastergeorge AM. A parallel and distributed-processing model of joint attention, social cognition and autism. *Autism Res.* 2009 Feb;2(1):2–21.
47. Clifford S, Dissanayake C. Dyadic and triadic behaviours in infancy as precursors to later social responsiveness in young children with autistic disorder. *J Autism Dev Disord.* 2009 Oct;39(10):1369–80.

48. Charman T. Why is joint attention a pivotal skill in autism? *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* 2003 Feb 28;358(1430):315–24.
49. Rutherford MD, Richards ED, Moldes V, Sekuler AB. Evidence of a divided-attention advantage in autism. *Cogn Neuropsychol.* 2007 Jul;24(5):505–15.
50. Leekam SR, López B, Moore C. Attention and joint attention in preschool children with autism. *Dev Psychol.* 2000 Mar;36(2):261–73.
51. Leekam SR, Hunnisett E, Moore C. Targets and cues: gaze-following in children with autism. *J Child Psychol Psychiatry.* 1998 Oct;39(7):951–62.
52. Mundy P, Sigman M, Kasari C. Joint attention, developmental level, and symptom presentation in autism. *Dev Psychopathol.* 1994 Jun;6(03):389.
53. Stevenson RE, Schroer RJ, Skinner C, Fender D, Simensen RJ. Autism and macrocephaly. *The Lancet.* 1997 Jun;349(9067):1744–5.
54. Lainhart JE, Bigler ED, Bocian M, Coon H, Dinh E, Dawson G, et al. Head circumference and height in autism: A study by the collaborative program of excellence in autism. *Am J Med Genet A.* 2006 Nov 1;140A(21):2257–74.
55. Courchesne E, Karns CM, Davis HR, Ziccardi R, Carper RA, Tigue ZD, et al. Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: An MRI study. *Neurology.* 2001 Jul 24;57(2):245–54.
56. Ecker C. Brain Anatomy and Its Relationship to Behavior in Adults With Autism Spectrum Disorder: A Multicenter Magnetic Resonance Imaging Study. *Arch Gen Psychiatry.* 2012 Feb 1;69(2):195.
57. Herbert MR, Ziegler DA, Deutsch CK, O'Brien LM, Lange N, Bakardjiev A, et al. Dissociations of cerebral cortex, subcortical and cerebral white matter volumes in autistic boys. *Brain J Neurol.* 2003 May;126(Pt 5):1182–92.
58. Just MA, Cherkassky VL, Keller TA, Minshew NJ. Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism: evidence of underconnectivity. *Brain J Neurol.* 2004 Aug;127(Pt 8):1811–21.

59. Williams DL, Cherkassky VL, Mason RA, Keller TA, Minshew NJ, Just MA. Brain Function Differences in Language Processing in Children and Adults with Autism: Differences in language processing in autism. *Autism Res.* 2013 Aug;6(4):288–302.
60. Lebel C, Beaulieu C. Lateralization of the arcuate fasciculus from childhood to adulthood and its relation to cognitive abilities in children. *Hum Brain Mapp.* 2009 Nov;30(11):3563–73.
61. Joseph RM, Fricker Z, Fenoglio A, Lindgren KA, Knaus TA, Tager-Flusberg H. Structural asymmetries of language-related gray and white matter and their relationship to language function in young children with ASD. *Brain Imaging Behav.* 2014 Mar;8(1):60–72.
62. Mason RA, Williams DL, Kana RK, Minshew N, Just MA. Theory of Mind disruption and recruitment of the right hemisphere during narrative comprehension in autism. *Neuropsychologia.* 2008 Jan 15;46(1):269–80.
63. De Fossé L, Hodge SM, Makris N, Kennedy DN, Caviness VS, McGrath L, et al. Language-association cortex asymmetry in autism and specific language impairment. *Ann Neurol.* 2004 Dec;56(6):757–66.
64. Kana RK. Sentence comprehension in autism: thinking in pictures with decreased functional connectivity. *Brain.* 2006 Sep 1;129(9):2484–93.
65. Kleinhans NM, Müller R-A, Cohen DN, Courchesne E. Atypical functional lateralization of language in autism spectrum disorders. *Brain Res.* 2008 Jul 24;1221:115–25.
66. Fletcher PT, Whitaker RT, Tao R, DuBray MB, Froehlich A, Ravichandran C, et al. Microstructural connectivity of the arcuate fasciculus in adolescents with high-functioning autism. *NeuroImage.* 2010 Jul 1;51(3):1117–25.
67. Brentani H, Paula CS de, Bordini D, Rolim D, Sato F, Portolese J, et al. Autism spectrum disorders: an overview on diagnosis and treatment. *Rev Bras Psiquiatr.* 2013;35:S62–72.

68. Schreibman L. Intensive behavioral/psychoeducational treatments for autism: research needs and future directions. *J Autism Dev Disord.* 2000 Oct;30(5):373–8.
69. Koegel RL, O'Dell MC, Koegel LK. A natural language teaching paradigm for nonverbal autistic children. *J Autism Dev Disord.* 1987 Jun;17(2):187–200.
70. Vismara LA, Rogers SJ. Behavioral treatments in autism spectrum disorder: what do we know? *Annu Rev Clin Psychol.* 2010;6:447–68.
71. Lovaas OI. Behavioral treatment and normal educational and intellectual functioning in young autistic children. *J Consult Clin Psychol.* 1987 Feb;55(1):3–9.
72. Wolf M, Risley T, Mees H. Application of operant conditioning procedures to the behaviour problems of an autistic child. *Behav Res Ther.* 1963 Jan;1(2-4):305–12.
73. Cohen H, Amerine-Dickens M, Smith T. Early intensive behavioral treatment: replication of the UCLA model in a community setting. *J Dev Behav Pediatr JDBP.* 2006 Apr;27(2 Suppl):S145–55.
74. Howard JS, Sparkman CR, Cohen HG, Green G, Stanislaw H. A comparison of intensive behavior analytic and eclectic treatments for young children with autism. *Res Dev Disabil.* 2005 Aug;26(4):359–83.
75. Mohammadzaheri F, Koegel LK, Rezaee M, Rafiee SM. A randomized clinical trial comparison between pivotal response treatment (PRT) and structured applied behavior analysis (ABA) intervention for children with autism. *J Autism Dev Disord.* 2014 Nov;44(11):2769–77.
76. Dawson G, Rogers S, Munson J, Smith M, Winter J, Greenson J, et al. Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: the Early Start Denver Model. *Pediatrics.* 2010 Jan;125(1):e17–23.

77. Preston D, Carter M. A review of the efficacy of the picture exchange communication system intervention. *J Autism Dev Disord.* 2009 Oct;39(10):1471–86.
78. Yoder P, Stone WL. Randomized comparison of two communication interventions for preschoolers with autism spectrum disorders. *J Consult Clin Psychol.* 2006 Jun;74(3):426–35.
79. Yoder P, Stone WL. A randomized comparison of the effect of two prelinguistic communication interventions on the acquisition of spoken communication in preschoolers with ASD. *J Speech Lang Hear Res JSLHR.* 2006 Aug;49(4):698–711.
80. Tincani M. Comparing the Picture Exchange Communication System and Sign Language Training for Children With Autism. *Focus Autism Dev Disabil.* 2004 Jan 1;19(3):152–63.
81. Adams L. Oral-Motor and Motor-Speech Characteristics of Children with Autism. *Focus Autism Dev Disabil.* 1998 Jan 1;13(2):108–12.
82. Lyons M. PROMPT System. In: Volkmar FR, editor. *Encyclopedia of Autism Spectrum Disorders* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2013 [cited 2015 May 23]. p. 2404–6. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4419-1698-3_981
83. Baron-Cohen S, Baldwin DA, Crowson M. Do children with autism use the speaker's direction of gaze strategy to crack the code of language? *Child Dev.* 1997 Feb;68(1):48–57.
84. Charman T, Swettenham J, Baron-Cohen S, Cox A, Baird G, Drew A. Infants with autism: An investigation of empathy, pretend play, joint attention, and imitation. *Dev Psychol.* 1997;33(5):781–9.
85. Mundy P, Sigman M, Kasari C. A longitudinal study of joint attention and language development in autistic children. *J Autism Dev Disord.* 1990 Mar;20(1):115–28.

86. Mason RA, Williams DL, Kana RK, Minshew N, Just MA. Theory of Mind disruption and recruitment of the right hemisphere during narrative comprehension in autism. *Neuropsychologia*. 2008 Jan 15;46(1):269–80.